

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 11 月 4 日 (04.11.2004)

PCT

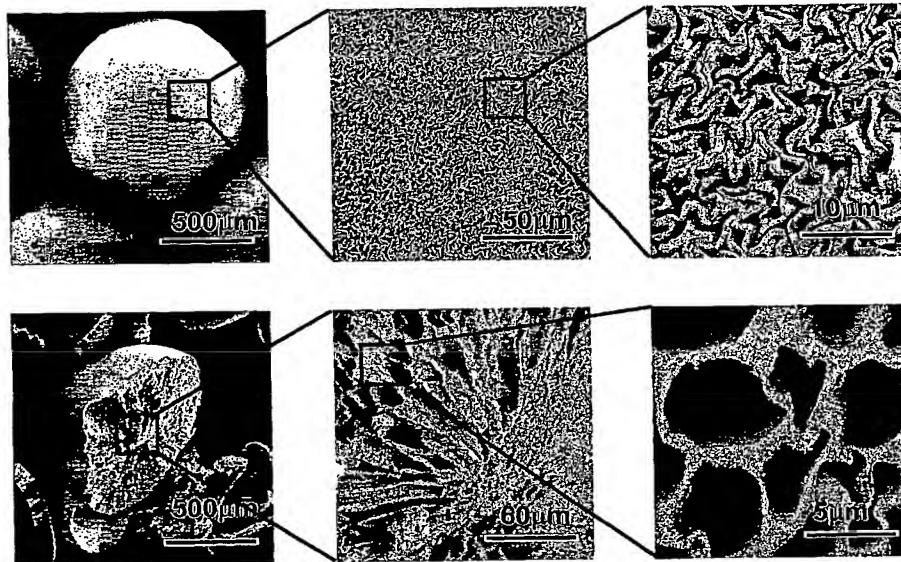
(10) 国際公開番号
WO 2004/093889 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 33/26, 33/00, 9/16, 47/30, A61P 35/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/003397
- (22) 国際出願日: 2004 年 3 月 15 日 (15.03.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-090536 2003 年 3 月 28 日 (28.03.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 関西ティール・エル・オー株式会社 (KANSAI TECHNOLOGY LICENSING ORGANIZATION CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6008815 京都府京都市下京区中堂寺栗田町 1 番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小久保 正 (KOKUBO, Tadashi) [JP/JP]; 〒6170841 京都府長岡京市梅が丘 2 丁目 50 番地 Kyoto (JP). 川下 将一 (KAWASHITA, Masakazu) [JP/JP]; 〒6170853 京都府長岡京市奥海印寺大見坊 18 番 1 号 ウェストサイズ 201 号室 Kyoto (JP). 平岡 真寛 (HIRAOKA, Masahiro) [JP/JP]; 〒6060033 京都府京都市左京区岩倉南四ノ坪町 33 Kyoto (JP). 鶴沼 英郎 (UNUMA, Hidero) [JP/JP]; 〒9920057 山形県米沢市成島町 3-2-35 Yamagata (JP).
- (74) 代理人: 矢野 正行 (YANO, Masayuki); 〒6128450 京都府京都市伏見区竹田鳥羽殿町 9 番地 メモワールビル Kyoto (JP).

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PREPARING THERAPEUTIC AGENT FOR CANCER

(54) 発明の名称: がん治療剤の製造方法



(57) Abstract: A method for preparing a therapeutic agent for cancer which comprises providing a first aqueous acidic to neutral solution containing a metal becoming insoluble in an alkaline solution and a carboxylic acid amide and a second aqueous solution containing an enzyme catalyzing the hydrolysis of the carboxylic acid amide and an organic polymer capable of being gelled by the reaction with a component in the first aqueous solution or by the receipt of an energy from the outside, such as sodium carboxymethyl cellulose and ammonium aluginate, adding the second solution to the first solution, and drying the resultant precipitate. A therapeutic agent for cancer prepared by the method is easy to transport by means of a catheter and is prone to stay in a diseased part.

(57) 要約: カルシウム、鉄などのアルカリ性溶液中で不溶となる金属、及びカルボン酸アミドを溶解した酸性ないし中性の第一の水溶液に、そのカルボン酸アミドの加水分解を触媒する酵素、及び第一水溶液中の成分との反応もしくはは外部からのエネルギー付与に伴いゲル化し

[続葉有]



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,

SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

うる有機高分子、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸アンモニウムなどを溶解した第二の水溶液を加え、得られた沈殿物を乾燥することを特徴とするがん治療剤である。カテーテルで輸送しやすく、患部に止まりやすい。

- 1 -

明細書

がん治療剤の製造方法

技術分野

5 [0 0 0 1]

この発明は、放射線治療、温熱治療などのがん治療に用いられるがん治療剤を製造する方法に属する。

背景技術

10 [0 0 0 2]

[特許文献1] 特公平06-62439号公報

[特許文献2] 特開平02-119784号公報

[特許文献3] 特開2000-258596号公報

[非特許文献1] 化学工業Vol.52, No.5(2001)38-43

15 [非特許文献2] Journal of Chemical Engineering of Japan, Vol.26, No.2(1993)223-224

[非特許文献3] ニューセラミックス(1993)No.1, 47-50

[非特許文献4] (社)日本セラミックス協会2001年年会講演予稿集, 270

20 [非特許文献5] "Preparation of magnetite microspheres for hyperthermia of cancer," pp. 645-648 in Bioceramics Vol. 14, Ed. by S. Brown, I. Clarke and P. Williams, Trans Tech Publications Ltd., Switzerland, 2001

[0 0 0 3]

25 放射性材料からなる微小球をカテーテルにより血管を通して患部に送り込み、がん に直接放射線を照射する治療法は、放射線を体外から照射

する療法に比べて体表近くの正常な組織を傷めることなく十分な量の放射線を患部に照射できるので、利用が期待されている。また、強磁性材料からなる微小球をカテーテルにより血管を通して患部に送り込み、患部を交流磁場の下に置いて局部的に加熱する治療法も、体外から加熱する療法に比べて正常な組織を痛めることなく体内深部の患部を加熱することができるので、利用が期待されている。

上記放射性材料としてイットリウム含有ガラス（特許文献１）及び高周波誘導熱プラズマ法によるイットリウム結晶（特許文献２）が提案されている。また、強磁性体材料としてマグネタイト含有結晶化ガラス及び高周波誘導熱プラズマ法によるマグネタイト結晶（いずれも非特許文献１）並びに水溶液から析出されたマグネタイト結晶（非特許文献５）が提案されている。

発明の開示

15 [0 0 0 4]

しかし、上記の材料は比重が大きくてカテーテル内で溜まってしまい、所定量の微小球を患部に送ることが困難である。また、送られた微小球も患部に止まらず自重により患者の体内を降下し、分布が偏ってしまう。

それ故、この発明の課題は、カテーテルで輸送しやすく、患部に止まりやすいがん治療剤を提供することにある。

 [0 0 0 5]

その課題を解決するために、この発明のがん治療剤の製造方法は、アルカリ性溶液中で不溶となる金属、及びカルボン酸アミドを溶解した酸性ないし中性の第一の水溶液に、

25 そのカルボン酸アミドの加水分解を触媒する酵素、及び第一水溶液中の成分との反応もしくは外部からのエネルギー付与に伴いゲル化しうる

有機高分子を溶解した第二の水溶液を加え、

得られた沈殿物を乾燥することを特徴とする。

[0 0 0 6]

前記有機高分子が第一水溶液中の成分との反応に伴ってゲル化するも
5 のであるとき、第一水溶液に第二水溶液を加えると、第二水溶液が第一
水溶液を取り込んでゲル化する。加えられる第二水溶液の形態が滴であ
る場合は、粒子状にゲル化する。そして、ゲル内に保持された酵素の作
用でカルボン酸アミドが加水分解され、生成する水酸化物イオンが第一
水溶液の pH を上昇させる。そして、第一水溶液にイオン化して溶けて
10 いる金属が水酸化物イオンと結合して沈殿物となる。上記酵素はゲル
(粒子) の中に固定されているので、加水分解もゲル (粒子) の内部及
びゲル (粒子) の近傍でのみ進行し、ゲル (粒子) の形状を反映した沈
殿物が生成する。そして、ゲル (粒子) は多孔質であるから、沈殿物も
多孔質となり、比重は小さい。

15 [0 0 0 7]

前記金属がイットリウムであると放射性を示すイットリア粒子を製造
可能であり、鉄であると磁性を示すマグネタイト (Fe_3O_4) あるいは
マグヘマイト ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) 粒子を製造可能である。尚、鉄の他に亜
鉛、マグネシウム、マンガンなどを含んでも良い

20 前記金属が硝酸塩に由来すると、その塩が第一水溶液に溶けやすく
好ましい。また、カルボン酸アミドは尿素を含む広義に解され、一般式
 RCONH_2 で示されるものであればよい。すなわち R は特に指定されず、
カルボン酸からカルボキシル基を除いた残基の他、アミノ基でもよい。
R がアミノ基のときは尿素となる。

25 [0 0 0 8]

前記有機高分子がアルギン酸塩であるときは鉄イオンとの反応により、

- 4 -

アルキルセルロース誘導体の塩であるときはイットリウムイオンとの反応によりゲル化するので好ましい。また有機高分子がアルブミンであるときは穏やかな加熱により、寒天あるいはゼラチンであるときは冷却によりゲル化する。このように有機高分子が外部からのエネルギー付与に伴ってゲル化するものであるときは、その方法で予めゲル化させた後に第一水溶液に加えると良い。更にまた、有機高分子がペクチン酸である場合は糖との反応により、カラゲナンである場合は冷却しながらのカリウムイオンとの反応によりゲル化する。これらの場合は、第一水溶液に糖あるいはカリウムイオンを予め添加しておけばよい。尚、糖は沈殿物生成後に焼成することにより除去可能である。

乾燥後の沈殿物を焼成することにより、沈殿物の結晶化が進んで化学的耐久性が増すので好ましい。

[0 0 0 9]

第一水溶液に第二水溶液からなる滴を加える手段としては、スポイトによる滴下や噴霧などの他、振動オリフィス法が挙げられる。振動オリフィス法は、超音波振動させた孔径数十 μm 程度のオリフィスから第二水溶液を噴出させるものである。この方法によれば液滴の粒径は、下記式によって決められ、振動周波数や第二水溶液濃度を制御することにより、粒径の揃った微小な液滴を作成することができるものである。

$$d = \{ (6 Q C) / (\pi f) \}^{1/3}$$

d : 粒径

Q : 溶液の流速 (噴出速度)

C : 溶液中の溶質の体積濃度

f : 振動周波数 (Hz)

[発明の効果]

[0 0 1 0]

以上のように、この発明によれば、放射性、磁性などのがん治療に有効な特性を示す低比重の粒子を製造することができるので、カテーテルで輸送しやすく且つ体内で止まりやすく、がん治療に有益である。

5

図面の簡単な説明

[0 0 1 1]

図 1 は、実施例 1 のゲル粒子（焼成後）を示す S E M 写真である。図 2 は、実施例 2 のゲル粒子（乾燥後）を示す S E M 写真である。図 3 は、
10 実施例 2 のゲル粒子（焼成後）を示す S E M 写真である。

発明を実施するための最良の形態

[0 0 1 2]

－ 実施例 1 －

15 濃度 0. 1 M の硝酸イットリウム n 水和物 $Y(NO_3)_3 \cdot nH_2O$ 3 0 0 m L に 0. 7 5 g の尿素を加えた第一の水溶液と、ウレアーゼ（菜種由来）1 m g 及びカルボキシメチルセルロースナトリウム塩 3 3 0 m g を含む第二の水溶液 1 0 m L を調製した。

第一の水溶液 3 0 0 m L に第二の水溶液 1 0 m L をスポイトで滴下した。滴下直後に液滴が個々にゲル化した。3 6 °C で 4 日間放置し、ゲル粒子を水及びエタノールで順に洗浄した後、凍結乾燥した。次いで乾燥ゲル粒子を 5 °C / 分の速度で昇温し、6 0 0 ~ 1 3 0 0 °C の種々の温度で 2 時間保持することにより焼成した。乾燥ゲル粒子の直径は約 2 ~ 3 m m であり、焼成後は 0. 5 ~ 1 m m となった。

25

[0 0 1 3]

焼成後のゲル粒子を X 線粉末回折計にて分析したところ、立方晶酸化

イットリウムのみが認められた。1100℃で焼成したゲル粒子の走査型電子顕微鏡（SEM）写真を図1に示す。図中、上段は外観、下段は断面を示し、各段において右の写真が左の写真の一部を拡大したものである。図に見られるように、ゲル粒子の表面には穴が無いにもかかわらず、内部は蜂の巣状になっていた。この点は、600～1200℃で焼成したゲル粒子の全てに共通していた。1300℃で焼成したものだけは表面に破れが見られた。

1000℃で焼成したゲル粒子をビーカー内の水に落としたところ、水面から深さ10cmの底に達するのに3秒かった。

10 [0014]

－実施例2－

0.1Mの硝酸鉄9水和物 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 及び0.041Mの尿素を含む第一の水溶液と、ウレアーゼ（実施例1と同じもの）1.0mg及びアルギン酸アンモニウム3重量%を含む第二の水溶液10mLを調製した。

15 第一の水溶液150mLに第二の水溶液10mLをスポイトで滴下した。滴下直後に液滴が個々にゲル化した。36℃で3日間放置し、ゲル粒子を水及びエタノールで順に洗浄した後、凍結乾燥した。次いで乾燥ゲル粒子を5℃/分の速度で昇温し、70% CO_2 +30% H_2 の混合ガス雰囲気中400℃で3時間保持することにより焼成した。乾燥ゲル粒子の直径
20 は約1.5mmであり、焼成後は約0.5mmとなった。

焼成後のゲル粒子をX線粉末回折計にて分析したところ、マグヘマイトのピークのみが認められた。乾燥後のゲル粒子のSEM写真を図2に示す。図中、上段はあるゲル粒子の外観、下段は乾燥時に二つに割れて丸まった別のゲル粒子の外観を示し、各段において右の写真が左の写真
25 の一部を拡大したものである。また、焼成後のゲル粒子のSEM写真を図3に示す。図に見られるように、ゲル粒子の表面には穴が無いにもか

- 7 -

かわらず、内部は空洞になっていた。

焼成したゲル粒子をビーカー内の水に落としたところ、水面から深さ 10 cm の底に達するのに 3 秒かかった。

[0 0 1 5]

5 - 比較例 -

イットリア 99.9 重量 % の微粉末を次の条件の高周波熱プラズマにより熔融させ、球状化させた。

粉末供給のためのキャリアガス : Ar 5 L / min

プラズマガス組成 : Ar 90 L / min + O₂ 5 L / min

10 高周波発振器 : プレート入力 40 kW、周波数 4 MHz

球状粒子群を比抵抗 18 MΩ · cm の超純水中に分散させ、ナイロン製の篩にかけて分級し、直径 20 ~ 30 μm の Y₂O₃ 99 重量 % 以上からなる微小球を得た。得られた微小球をビーカー内の水に落としたところ、水面から深さ 10 cm の底に 1 秒で達した。

請求の範囲

1. アルカリ性溶液中で不溶となる金属、及びカルボン酸アミドを溶解した酸性ないし中性の第一の水溶液に、

- 5 そのカルボン酸アミドの加水分解を触媒する酵素、及び第一水溶液中の成分との反応もしくは外部からのエネルギー付与に伴いゲル化しうる有機高分子を溶解した第二の水溶液を加え、

得られた沈殿物を乾燥することを特徴とするがん治療剤の製造方法。

- 10 2. 前記第二水溶液が滴の形態で第一水溶液に加えられる請求項 1 に記載の方法。

3. 前記金属がイットリウム及び鉄のうち少なくとも一種以上である請求項 1 又は 2 に記載の方法。

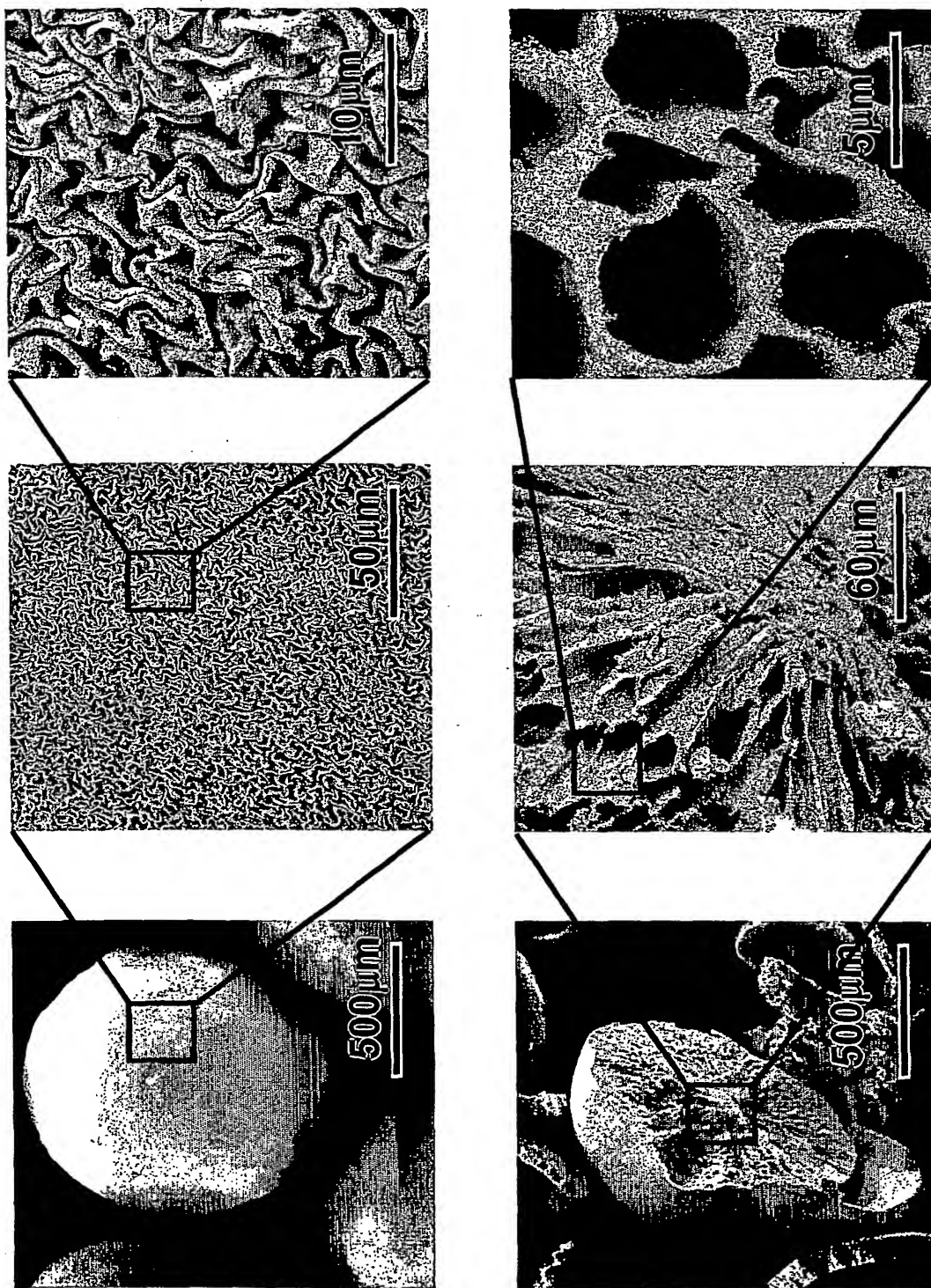
15

4. 前記金属が硝酸塩に由来する請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の方法。

5. 前記有機高分子がアルギン酸塩、アルキルセルロース誘導体の塩、
20 アルブミン、ペクチン酸、カラゲナン、寒天及びゼラチンのうちから選ばれる一種以上である請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の方法。

6. 乾燥後の沈殿物を焼成する請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の方法。

図 1



BEST AVAILABLE COPY

2/3

2

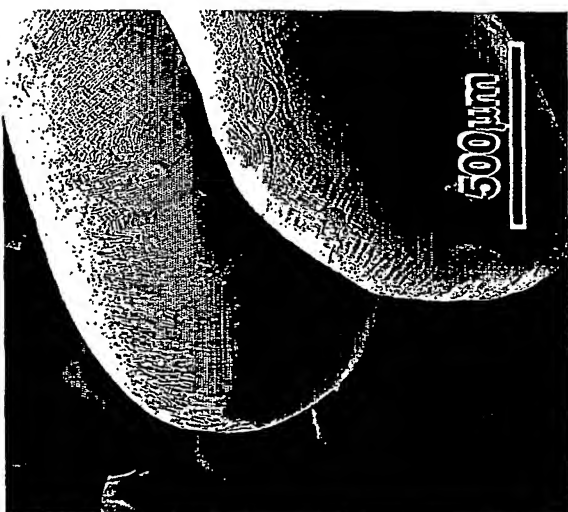
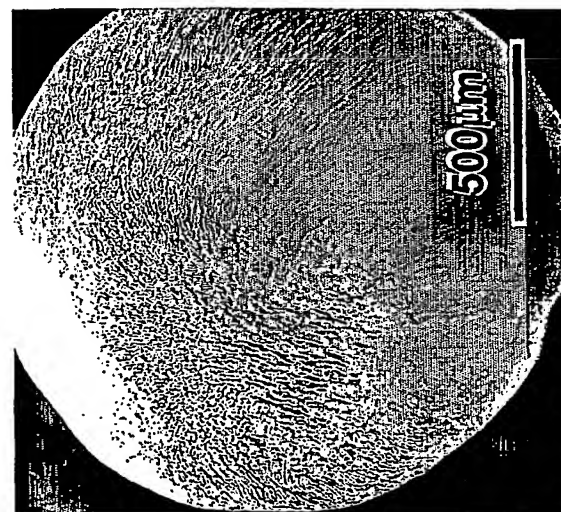
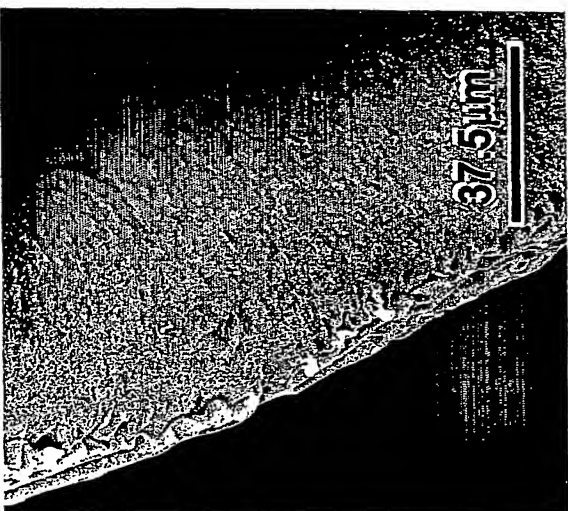
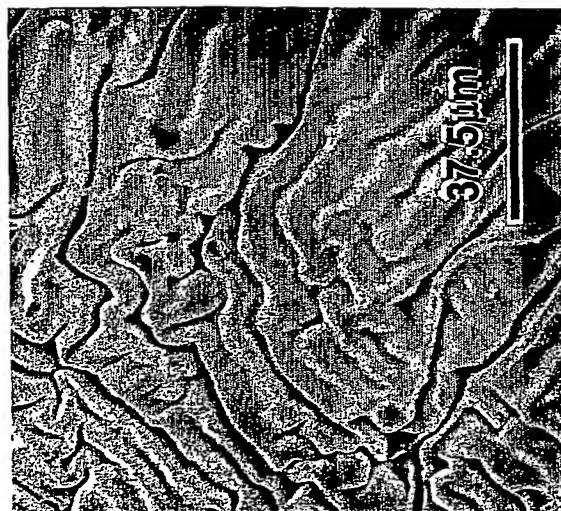
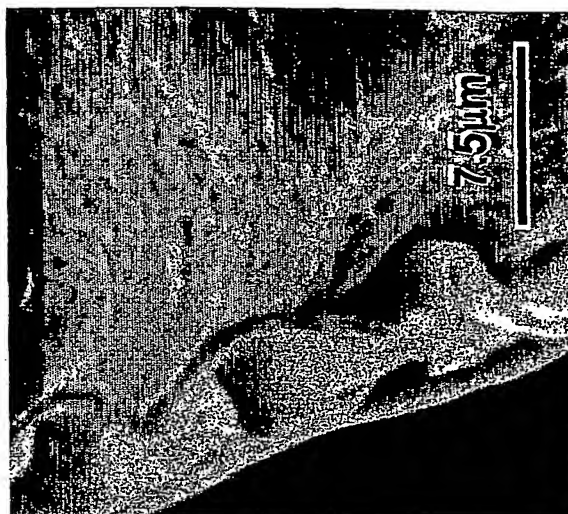
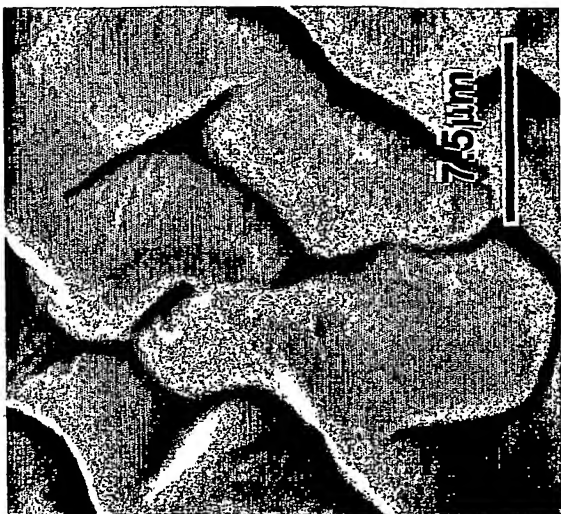
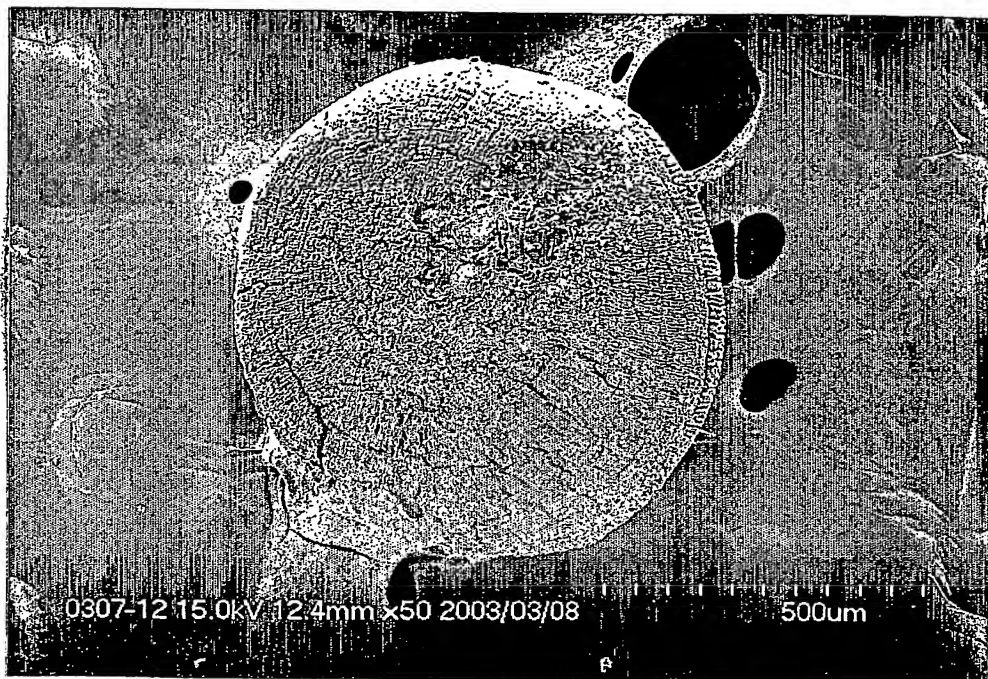


図 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003397

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K33/26, 33/00, 9/16, 47/30, A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K33/26, 33/00, 9/16, 47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 02-119784 A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 07 May, 1990 (07.05.90), Full text; particularly. examples 4, 7 (Family: none)	1-6
A	WO 89/01521 A1 (Shingijutsu Kaihatsu Jigyodan), 23 February, 1989 (23.02.89), & US 4945049 A & DE 3890648 A	1-6
A	JP 09-508897 A (Bruce Nathaniel Gray), 09 September, 1997 (09.09.97), & WO 95/19841 A1 & EP 740581 A1 & US 5885547 A & AU 9515279 A	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 June, 2004 (08.06.04)

Date of mailing of the international search report
06 July, 2004 (06.07.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003397

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-538616 A (Paragon Medical Ltd.), 12 November, 2002 (12.11.02), & WO 2000/052714 A1 & EP 1166291 A1 & US 6599234 B1	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K33/26, 33/00, 9/16, 47/30, A61P35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K33/26, 33/00, 9/16, 47/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 02-119784 A (明治製菓株式会社) 1990.05.07 全文、特に実施例4及び7参照 (ファミリーなし)	1-6
A	WO 89/01521 A1 (新技術開発事業団) 1989.02.23 &US 4945049 A &DE 3890648 A	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.06.2004

国際調査報告の発送日

06.7.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳予子

4P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 09-508897 A (ブルース ナサニエル グレイ) 1997.09.09 &WO 95/19841 A1 &EP 740581 A1 &US 5885547 A &AU 9515279 A	1-6
A	JP 2002-538616 A (パラゴン・メディカル・リミテッド) 2002.11.12 &WO 2000/052714 A1 &EP 1166291 A1 &US 6599234 B1	1-6